

ESANSİYEL HİPERTANSİF HASTALARDA KAPTOPRİL TESTİNİN ÖNCEDEN BELİRLEYİCİLİĞİ

THE PREDICTIVE VALUE OF CAPTOPRIL TEST IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Seyhun Kürşat, Bülent Özgür, Tamer Alıcı

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, MANİSA

ÖZET

Kaptopril testinin (KT) esansiyel hipertansiyonun ACE inhibitörleriyle tedavisindeki yeri kesin değildir. Bu nedenle çalışmamızın amacı tuz kısıtlamasına rağmen hafif/orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda kaptopril testinin önceden belirleyiciliğini saptamaktır. Tuzsuz diyet uygulandıktan sonra hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 30 esansiyel hipertansif hastaya kaptopril testi yapıldı. Cevabına bakılmaksızın tüm hastalara 10 mg fosinopril verildi, ilk 10 gün hastanede yatırılarak her gün tansiyonları ölçüldü. Takip eden üç hafta boyunca her hafta tansiyonları tek ölçümle civalı sfigmomanometreyle hastanede ölçüldü. KT'ne cevap verenler 21(%70) iken, bunlardan tedaviye cevap verenler 20 (%95.2) idi, önceden belirleyicilik ise %95 olduğu tespit edildi; KT'ne cevap vermeyenler dokuz (%30) iken, tedaviye cevap verenlerin sayısı yedi (%77.7) oldu, önceden belirleyicilik ise %22.3 idi. Tedaviden yarar görenlerin sayısı toplam 27(%90) idi.

Sonuç olarak KT'nin yapılması tedavi üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadı ($\chi^2=2.134, p=0.207$). Hafif ve orta hipertansif olgularda, tuz kısıtlaması ardından, önemli bir kontrendikasyon yoksa, kaptopril testi neticesine bakılmaksızın, ACE-inhibitörlerine başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler : Esansiyel hipertansiyon, kaptopril testi, test belirleyiciliği.

GİRİŞ

Esansiyel hipertansiyonda arteriyel yatağın rezistansı dışında, içindeki sıvının volümü de arteriyel kan basıncı için ikinci belirleyicidir (1-3). Plazma volümü, büyük ölçüde vücut total sodyumuna bağlıdır.

SUMMARY

The purpose of this study was to compare the predictive value of the captopril test. Thirty patients who remained hypertensive with mild or moderate hypertension after 2-3 weeks of low sodium diet were underwent to the captopril test. Then patients were given 10 mg/day fosinopril. Positive result of the captopril test was seen in 21(70%) patients. In this subgroup, 20(95.2%) patients revealed normal blood pressure and only one (4.8%) patient remained hypertensive. Seven (77.7%) patients from the test negative subgroup, respond to the chronic fosinopril therapy and only two (22.3%) patients remained hypertensive. Consequently, 27(90%) patients were normotensive and only three (10%) patients remained hypertensive. The predictive power of the captopril test was estimated to be 22.3% in the negative subgroup and 95% in the positive subgroup.

Consequently, any effect of the captopril test upon the therapy was not found ($\chi^2=2.134, p=0.207$). In conclusion, in mild and moderate hypertensive patients, if dietary sodium restriction fails to normalize the blood pressure, ACE-inhibitors can be started without paying any attention to the captopril test results.

Key words : Essential hypertension, captopril test, test's predictivity.

Sodyum iyonu kan ve ekstrasellüler alandaki su miktarını regüle eden majör osmotik faktördür. Böylece kardiyak fonksiyonlar normalden arterioller direnç ve arteriyel volüm kan basıncını etkileyen iki nihai dinamik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hipertansiyonun iki uç formunda rol oynayan hiperreninemi ve hipervoleminin esansiyel hipertansiyonda da değişen katkı oranları ile etkili olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de, esansiyel hipertansiyonu olan hastaların renin seviyesine bakıldığında, hastaların %20'sinde yüksek renin, % 30'unda düşük renin seviyelerinin bulunduğu, geri kalan %50'de ise renin seviyesinin bu iki uç arasında dağıldığı görülmektedir (4).

Anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACE-İ) bulunması ile bu tartışma bitmiştir. Bu ilaçların yüksek reninli esansiyel hipertansif hastalarda çok etkili olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda orta dereceli renin düzeylerine sahip hastalarda renin veya Na-volüm faktörünün belirlenmesinde de kullanılabilir. Bu hastalarda ilacın uygulanmasıyla tansiyonda ani düşme olması renin faktörünün etkili olduğunu göstermektedir. Tansiyonun hiç etkilenmediği ikinci durumda ise hasta diüretik ile tedavi edilmelidir.

Diyet sodyum içeriğindeki değişiklikler ACE-I'nin antihipertansif tedavideki potansiyel major etkilerinin açığa çıkmasını sağlar. ACE-I'leri, orta derecede sodyum alımı halinde bile natriüretik etkiye sahiptirler (5). Düşük sodyumlu diyet (80-100 mEq/gün) ise bu natriüretik etkiyi ortadan kaldırır (6). Bu yüzden ACE-I'lerinin antihipertansif etkileri diyetetik sodyuma bağımlı olmak üzere değişkendir. Düşük sodyum alan hiperreninematik hastalarda daha etkili olmaları kuvvetle olasıdır. Bir ek yararlı mekanizma tuz kısıtlanmış hastalarda böbrek kan akımını arttırmasıdır. Bundan dolayı hipertansiyon için ACE-I alan tüm hastalara standart olarak düşük sodyum diyeti önerilmelidir. Hastanın plazma renin aktivitesi ACE-I'lerine verilen yanıtı etkileyebilir. Yüksek reninli hastalarda, örneğin renal arter stenozuna bağlı renovasküler hipertansiyonda ACE-I'ne yanıt sıklıkla belirgindir. Buna rağmen, hipertansif hastaların çoğunda, tedavi öncesi plazma renin aktivitesi düşük olmasına rağmen kan basıncı kaptoprilden sonra düşer. ACE-I'lerine yanıtı tayin etmede sistemik dolaşımdaki renin akti vitesinin tayini bu yüzden çok yararlı değildir.

Hipertansiyonun multifaktöryel olması ve ACE-I'lerinin etki mekanizmasının çeşitli olması nedeniyle herhangi bir ACE-I'nin monoterapiye, herhangi bir hastada etkin olup olmadığını tespit etmek zordur. Bununla beraber hastaya sublingual olarak verilen kaptoprilin etkinliğine bakılarak verilen etkinlik kararı yararlı olabilir. Genellikle monoterapiye iyi cevap hastaların sadece %35-70'inde, kullanılan doz ve hipertansiyon tanım kriterlerine bağımlı olarak alınır. Bu çalışmada, ana amaç, bazalde tuz kısıtlaması yapılmış esansiyel hipertansiflerde kaptopril testinin

kronik ACE inhibitörü uygulamasına verdikleri yanıtı önceden belirleyici olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Polikliniğimize müracaat eden, sekonder hipertansiyon nedenleri ekarte edildikten sonra esansiyel hipertansiyon tanısı konulan ve herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmayan toplam 45 hasta, böbrek (BUN ve kreatinin) ve karaciğer fonksiyonlarının normal olduğu görüldükten sonra izlemimize alındı. Onbeş günlük 100 mEq/gün sodyum içeren diyetin yapılmasından sonra, 24 saatlik idrarlarında Na miktarı 100 mEq/gün'ün altına düşmüşse tuz kısıtlaması yaptıkları kabul edildi (8). Bu değer üzerinde idrar sodyumu olan hastalar ise tuzsuz diyet yapmadıkları gerekçesiyle bir hafta daha, düşük sodyumlu diyet yapmaları konusunda uyarıldılar. Sonuçta tüm hastaların idrar sodyumları temel alınarak 100 mEq/gün sodyumlu diyet yaptıkları doğrulandı. Sonraki aşamada tuz kısıtlaması ile istirahat kan basınçları 140/90 mmHg altına düşen toplam 9 hasta çalışmadan çıkartıldı. Tuz kısıtlamasına karşın istirahat kan basınçları 140/90 mm Hg'nın altına düşmeyen, buna karşın diyastolik basıncı <110 mmHg ve sistolik basıncı <180 mmHg olan 36 ardışık esansiyel hipertansif hasta çalışmaya dahil edilerek kaptopril testi uygulandı. Ancak 1 hastada renal neoplazinin tespit edilmesi, bir hastada allerjik dermatit gelişmesi, dört hastanın kontrollere gelmemesi nedeniyle toplam altı olgu, çalışmadan çıkarıldı.

Kaptopril testi protokolü : Hastanın tansiyonu, ısısı 20-25°C arasında olan bir odada oturur durumda iken sağ koldan iki kez ölçülerek ortalaması alınarak değerlendirildi. Ölçümler civalı tansiyon ölçerle yapıldı. Aç karnına gelen hasta, ölçüm öncesi sigara, kahve ve stres faktörünü ekarte etmek amacıyla, bir saat süreyle aynı odada istirahate alındı. On ml su içinde 50 mg kaptopril eritilerek bir seferde içirildi. Testten önce bir defa ve testten sonra, 15 dakika ara ile kan basıncı ölçüldü. Doksan dakika sonunda sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi durumunda kaptopril testine olan cevap pozitif olarak kabul edildi (9). Yine 90 dakika sonunda, diyastolik basıncın 90 mmHg, sistolik basıncın da 140 mmHg altına düşüp düşmediğine bakılmaksızın, tüm hafif ve orta derecedeki esansiyel hipertansif olgulara fosinopril, sabah aç karnına, 08.00-10.00 saatleri arasında 10 mg/gün'lük dozda başlandı. Yedi gün sonra hastalarda böbrek (BUN, kreatinin) ve karaciğer fonksiyon testleri tekrar değerlendirildi. Hastaların 10 gün boyunca tansiyonları hastanede yukarıda belirtilen şekilde sabah ve akşam ölçülüp kayıt edildi. Üçüncü ve dördüncü haftaların sonunda ölçümler tekrarlandı.

Sonuçların değerlendirilmesinde Wilcoxon'un nonparametrik testi ve %²test kullanıldı.

SONUÇLAR

Sonuç olarak 10'u erkek (%33), 20'si kadın (%67), toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 53.6 (± 9.0), kadınlarda 52.30 ± 10.32, erkeklerde 54.30 ± 8.50 idi.

Kaptopril testi ve fosinopril tedavisi ile alınan sonuçlar **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Kaptopril testi öncesinde elde edilen sistolik, diyastolik ve ortalama basınçlar **Tablo 2**'de gösterilmektedir.

Kaptopril testinin 90. dakikasında elde edilen kan basınçları **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Dört haftalık, 10 mg/gün'lük fosinopril tedavisi ile elde edilen sonuçlar ise **Tablo 4**'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Kaptopril testi ve fosinopril tedavisiyle alınan sonuçlar

	Takipte cevap verenler	Takipte cevap vermeyenler	Toplam
Kaptopril testine cevap verenler	20 % 95,2	1 % 4.8	21 %70
Kaptopril testine cevap vermeyenler	7 % 77.7	2 % 22.3	9 %30
Toplam	27 %90	3 %10	30 % 100

Tablo 2: Test öncesi ortalama sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınç

Hasta grupları	Ortalama sistolik tansiyon (mmHg)	Ortalama diyastolik tansiyon (mmHg)	Ortalama arteriyel kan basıncı (ortalaması) (mmHg)
Test (+), tedavi (+)	154 (± 12.1)	92.4 (± 10.8)	113.0 (± 8.7)
Test (+), tedavi (-)	160 (± 0)	90 (± 0)	113.33 (± 0)
Test (-), tedavi (+)	164.1 (+ 9.3)	., 89.1 (± 12.3)	114.1 (± 10.5)
Test (-), tedavi (-)	179 (+ 0)	95 (± 7.07)	122.9 (± 4.6)

Tablo 3: Kaptopril testinin sonunda, 90. dakikada elde edilen arteriyel tansiyon değerleri

Hasta grupları	Ortalama sistolik tansiyon (mmHg)	Ortalama diyastolik tansiyon (mmHg)	Ortalama arteriyel kan basıncı (ortalaması) (mmHg)
Test (+), tedavi (+)	123 (± 6.9)	74.8 (± 5.7)	90.8 (± 4.4)
Test (+), tedavi (-)	130 (± 0)	75 (± 0)	93.3 (± 0)
Test (-), tedavi (+)	146.4 (± 7.5)	82.1 (± 8.1)	103.6 (± 5.9)
Test (-), tedavi (-)	147.5 (± 17.7)	90 (± 0)	109.2 (± 5.9)

Tablo 4: Tedavi sonrası ortalama sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınç

Hasta grupları	Ortalama sistolik tansiyon (mmHg)	Ortalama diyastolik tansiyon (mmHg)	Ortalama arteriyel kan basıncı (ortalaması) (mmHg)
Test (+), tedavi (+)	125.50 (± 7.76)	75.50 (± 5.83)	92.16 (± 5.67)
Test (+), tedavi (-)	150 (± 0)	90 (± 0)	110 (± 0)
Test (-), tedavi (+)	124.29 (± 7.87)	74.29 (± 7.87)	90.85 (± 7.60)
Test (-), tedavi (-)	150 (± 0)	90 (± 0)	110 (± 0)

Kaptopril testinin tayin ettiriciliği değerlendirildiğinde şu sonuçlarla karşılaşıldı:

Kaptopril testinin olumlu sonuç verdiği 21 hastanın 20'sinde kronik fosinopril uygulaması ile hedef kan basıncı değerlerine ulaşıldığından, olumlu test sonucunun tedaviye verilen yanıtı kestirme gücü % 95.2, kaptopril testi olumsuz sonuç veren dokuz hastanın ikisinde kronik fosinopril tedavisine yanıt alınmadığından, testin olumsuz sonuç vermesi halinde antihipertansif tedaviye verilen yanıtı önceden tayin etme gücü %22.3 olarak değerlendirildi.

Nonparametrik Wilcoxon testi ile tedavinin etkinliği değerlendirildiğinde, kaptopril testine olumlu, tedaviye de olumlu cevap veren grupta tansiyonda anlamlı düşüş olduğu görülmektedir : sistolik tansiyondaki düşüş için $Z = -3.838$ ($p < 0.05$), diyastolik tansiyondaki düşüş için $Z = -3.881$ ($p < 0.05$), ortalama arteriyel basınç için $Z = -3.930$ ($p < 0.05$).

Kaptopril testine olumsuz cevap, tedaviye olumlu cevap veren grupta da tansiyonda anlamlı düşüş olduğu görülmektedir : sistolik tansiyondaki düşüş için $Z = -2.388$ ($p < 0.05$), diyastolik tansiyondaki düşüş için $Z = -2.032$ ($p < 0.05$), ortalama arteriyel basınç için $Z = -2.366$ ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, test yapılması tedavi üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığı görünmüştür ($\chi^2 = 2.134$, $p = 0.207$).

TARTIŞMA

Hipertansiyon polikliniğimize ilk kez başvurup esansiyel hipertansiyon tanısı tarafımızca konulan, en az iki, en çok da üç hafta süreli sodyum kısıtlamasına yanıt vermeyen orta ve hafif dereceli hipertansif hastaların (sistolik tansiyonu 180 mmHg ve diyastolik tansiyonu 110 mmHg'yi geçmeyenler) %70'inde kaptopril testine olan yanıt olumluydu. Daha sonraki kronik ACE-inhibitörü uygulama aşamasında ise ilaca olan yanıtın yüzdesi %90'a ulaştı. Sadece %10 hastada uzun vadede ACE-İnhibitörü fosinopril'e yanıt alınamadı.

Yukarda sözü geçen araştırmalarda, bir toplumda esansiyel hipertansiflerde hiperreninemi oranının %20, hiporeninemi oranının %30 ve bu iki uç arasında normal değerlere sahip olanların yüzdesinin %50 olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre esansiyel hipertansiflerin %70'inin hiporeninemik olmadığı görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde, 140/90 mm Hg sınırının üzerindeki kan basıncı değerleri, minimum iki, maksimum ise üç haftalık tuz kısıtlamasından sonra elde edilmiştir (tüm hastalarda 24 saatlik Na ekskresyonu < 100 mEq) (6). Bu şartların yerine getirilmesi, hastaların büyük bir

kısımının hiporeninemik olmadığını, kaptopril test uygulaması ve kronik fosinopril tedavisi öncesinde yapılan tuz kısıtlamasının hastaların plazma renin aktivitelerini fosinopri ile verdikleri yüksek olumlu yanıtta da anlaşılacağı gibi genel esansiyel hipertansif popülasyona göre yükselttiğini düşündürmektedir.

Franco ve ark. (10), 120 hafif ve orta derecede hipertansif hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, diüretik dirençli olan hastaların toplam %58'inde ilave idame kaptopril tedavisiyle sistolik ve diyastolik kan basınçlarının 140/90 mmHg'ya kadar düşürüldüğünü saptamışlardır. Başarı oranının diüretik de verilmesine karşın çalışmamızdan daha düşük bulunması, ancak tuzdan kısıtlı diyetdeki hasta uyumsuzluğu ile açıklanabilir. Hatırlanacağı üzere bizim çalışmamızda hasta uyumu 24 saatlik sodyum ekskresyonu ile kontrol edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise uzun dönemde bir ACE-İnhibitörü olan fosinopril ile yapılan tedavilerde tansiyonu normalleşen hastaların oranı %90'a ulaşmıştır. Kaptopri ile verilen akut yanıt %70 iken, fosinopril'in bu göreceli etkinliği, ACE-İnhibitörlerinin uzun vadede aldosteron sekresyon blokajı ve bradikinin yıkımını önleyici etkilerinin ortaya çıkmasıyla açıklanabilmektedir. Dokulardaki artmış bradikinin etkisiyle direkt vazodilatatör etki sağlanmakta ve aynı zamanda aldosteronun azalmasıyla, gerek aldosterona bağlı, gerekse direkt vazodilatasyona ilişkin tepkisel Na ve su tutulumu önlenmiş olmaktadır. ACE-İ'lerinin kronik uygulamada anjiotensin-II'ye bağlı proksimal tübül Na reabsorpsiyonunu azaltarak da diüretik etki gösterdikleri unutulmamalıdır. Bu şekilde akut dönemde ACE-İnhibitörlerine cevap vermeyen hastalar daha sonraki bir iki hafta içinde bu tedaviden istifade edebileceklerdir.

Cevap vermeyen üç hastamızdan ikisinde ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarının orta dereceli hipertansiyon için verilen değerlerin üst sınırında, yanıt alınan hastaların ortalama tansiyonlarının üzerinde olması, fosinopril monoterapisinin etkinliğinin tansiyon değerleri yükseldikçe azaldığını düşündürmektedir. Bu aslında tüm antihipertansifler için geçerlidir. Orta derecenin üstünde olan tansiyon düzeylerinde kaptopril testinin önceden belirleyiciliği ile ilgili mevcut bir çalışma yoktur ve daha sonra yapılacak çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

ACE-inhibitörlerine akut dönemde verilen cevaba göre hastaların normovolemik, hipovolemik veya hipervolemik oldukları konusunda fazla yorum yapılamaz. Uzun vadede bu ilaçların vazodilatatör etkilerine diüretik etkileri de ilave edildiğinden hem renin hem de volüm faktörü ile mücadele etmek

olanaklı hale gelmekte veya en azından tepkisel hipervolemiye izin verilmemektedir. Takipte ACE-İnhib körlerinden istifade etmeyen hastalar ise hipervolemik olarak kabul edilerek ikinci adım olarak hipervolemileriyle mücadele edilmelidir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, tuz kısıtlaması uygulanmış hastaların kaptopril testine yanıtı %70 olmakla birlikte, 2-3 hafta sonra kronik tedaviye yanıt oranı %90'a ulaşmaktadır. Böylece, kaptopril testinin sonucuna güvenip, ACE-İnhibitörleriyle tedaviye yer olmadığı kararı verildiğinde, hastaların %20'si bu ilaçların faydalarından mahrum kalmaktadır. Başka bir deyişle hafif ve orta hipertansif olgularda, tuz kısıtlaması ardından, önemli bir kontrendikasyon yoksa, kaptopril testi neticesine bakılmaksızın, ACE-inhibitörlerine başlanmalıdır ve ancak dört haftalık bir izlemden sonra yanıt alınamazsa, hastaların kalan %10-30 normo-hipervolemik spektruma ait oldukları kabul edilerek tedaviye ilk aşamada bir diüretik eklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Laragh JH: Vasoconstriction-volume analysis for understanding and testing hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. Am J Med 55:261, 1973.
2. Laragh JH, Sealey JE, Niarchos AP, et al. The vasoconstriction-volume spectrum in normotension and pathogenesis of hypertension. Fed Proc 1982;41:2415.
3. Laragh JH, Resnick LWF: Recognizing and treating two types of long-term vasoconstriction in hypertension. Kidney Int 1988;34(suppl 25):S-162.
4. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al: Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. N Engl J Med 1972;286:441.
5. Saez RA, Marco E, Gilbert HB, et al. Natriuretic effect and changes in renal haemodynamics induced by enalapril in essential hypertension. Drugs 1985, 30 (Suppl 1): 49 - 58.
6. Taylor T, Moore TJ, Hollenberg NK, et al. Converting enzyme inhibition corrects the altered adrenal response to angiotensin-II in essential hypertension. Hypertension 1984; 6: 92-99.
7. The CAPP group. The Captopril Prevention Project : a prospective intervention trial of angiotensin converting enzyme inhibition in the treatment of hypertension. J Hypertens 1990; 8: 985-990.
8. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.
9. Müller FB, Sealey, Case DB et al : The Captopril Test for identifying Renovascular Disease in Hypertensive Patients. The American Journal of Medicine 80 1986; 633 - 644.
10. Franco RJ;Curi PR; Kohlmann-Junior O, et al.: Captopril na hipertensão arterial leve e moderada resistente a diurético : valor preditivo da eficácia através agudo do captopril. (Captopril in mild and moderate hypertension resistant to diuretics : predictive value of the efficacy by captopril acute test). Arq Bras Cardiol. 1992; 58(5): 403-8.